-ane Medical Library

Encephalomyelitis nach Diphtherie

STANFORD UNIVERSITY 15 MAR LIBRARY

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Eugen Hauser

Medizinalpraktikant an der Ludolf Krehlklinik Heidelberg.

Buchdruckerei M. Krahl, Erlangen-Bruck

1938

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Referent: Professor Dr. Schminke
Dekan: Professor Dr. Runge

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit!

In den letzten Jahren ist für die Kinderklinik die Frage der entzündlichen Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks besonders brennend geworden. Veranlassung hierzu gab die Häufung einschlägiger Fälle nach Masern und Pockenimpfung. Auch nach anderen Infektionskrankheiten wie Scharlach und Diphtherie sind Fälle von Encephalomyelitis beschrieben worden. Ueber die Aetiologie der entzündlichen Prozesse ist noch nichts sicheres bekannt. Es handelt sich zunächst darum, ob das Virus der Grundkrankheit, also bei den Fällen von Scharlach-encephalomyelitiden, das noch unbekannte Scharlachvirus oder in den Fällen nach Pockenimpfung das Pockenvirus oder bei Diphtherie der Diphtheriebacillus die Krankheitserreger im Hirn sind oder ob es sich um eine Infektion mit einem noch unbekannten Virus handelt, das — bisher in seiner Wirkung gehemmt — unter dem Einfluß der Krankheit nun aktiviert wird. Diese Fragen beschäftigten uns auch gelegentlich eines Falles von Encephalomyelitis, der im pathologischen Institut Heidelberg nach Diphtherie zur Sektion kam. Hier waren auch die histologischen Veränderungen besonders typisch, deswegen soll er weiter unten beschrieben werden. Vorher soll jedoch an Hand einer Literaturübersicht, das über die genannten Encephalomyelitiden Bekannte zusammengestellt werden. Ich gebe zunächst einen Ueberblick über den pathologisch-anatomischen Befund. Zur Erläuterung des Folgenden möchte ich aber noch den Begriff der Encephalitis im pathologisch-histologischen Sinne vorausschikken.

Nach Spatz muß man zunächst einen encephalitischen Symptomenkomplex unterscheiden, d. h. eine entzündliche Reaktion. Dazu gehören zellige Infiltrate (Leukocyten,

Lymphocyten, Mastzellen, Plasmazellen und Makrophagen) in Verbindung mit gewissen aktiven Umwandlungen in Form von Stäbchenzellen und Gliaknötchen. Unter Encephalitis faßt man alle Krankheitsprozesse zusammen, die durch das selbständige Auftreten des encephalitischen Symptomenkomplexes gekennzeichnet sind, also nicht durch Erweichung, Blutung oder einen Tumor verursacht werden. Aschoff hat dafür den Begriff der defensiven Reaktion geprägt. Er meint damit die jeweilige Reaktion auf eine von außen eingedrungene körperfremde Schädlichkeit. Spielmeyer tritt dafür ein, daß auch Gliaherde ohne die Begleiterscheinungen einer lymphohistiocytären Infiltration als Merkmale einer Abwehrreaktion, einer Entzündung anzusehen sind. Er begründet seine Annahme damit, daß es ja keine Anhaltspunkte dafür gibt, ob die Gliaherde erst die Antwort auf die Schädigung sind, sie sind vielmehr auf die Schädlichkeiten selbst zu beziehen.

Die Veränderungen des Gehirns nach Masern finden sich nun hauptsächlich in der weißen Substanz und zwar im Rückenmark und den Hemisphären. Mosse sah neben fleckiger Verfettung der Pyramidenzellen und Rindengefäße im Mark der inneren Kapsel, in den Hemisphären und im Hirnstiel eine Wucherung der Gefäßwandzellen, Gliaproliferation und perivasculäre, herdförmige Körnchenzellanhäufungen, in denen es zu lebhaftem Markfasernzerfall gekommen war. Der Prozeß hatte degenerativen Charakter und zwar ausgesprochen gefäßabhängig. Aehnliche, schon makroskopisch erkennbare Herde fand Brock vor allem subkortikal, aber auch im Kleinhirn und in der Brücke. Sie bestanden aus herd- oder mantelförmigen, unscharf begrenzten Auflockerungen des Gewebes um hochgradig erweiterte, dünnwandige Gefäße gelegen, mit starkem Markscheidenzerfall bei verhältnismäßigem Intaktbleiben der Achsencylinder, plasmareichen Gliaelementen, sowie vor allem Fettkörnchenzellen und leichter Faservermehrung am Rand. Bei den Fällen von Wohlwill waren ähnliche degenerative Veränderungen von gewaltiger Ausdehnung über das ganze Gehirn und Rückenmark

verbreitet vorhanden. Es handelte sich um keine eigentlichen Herde, sondern ausgedehnte, lockere, flächenhafte Gliawucherungszonen mit Neigung zum Konfluieren, wie sie in dieser Form und Ausdehnung bisher bei keinem Krankheitsprozeß beobachtet wurden, an der Rückenmarkperipherie, unter dem Ventrikelependym und vor allem in Form von Säumen um die Gefäße, besonders die Venen, bis in ihre feinsten Wurzeln. Im Rückenmark waren vor allem die Venen der Vasacorona, im Gehirn die des Hemisphären- und Kleinhirnmarkes, viel weniger die der Rinde betroffen. In den Gliawucherungszonen fand sich ein frischer Faserzerfall, vornehmlich der Markscheiden mit nur wenig Fettbildung, aber stürmischer Gliareaktion und vereinzelten Körnchenzellen. Ferraro und Schäfer berichten über 6 Fälle von Masernencephalomyelitis, die ebenfalls das Bild perivasculärer Proliferation in verschiedenen Zentren bieten. Auch Grunfield kommt zu dem Schluß, daß perivasculäre Infiltration mit Rundzellen für Masernencephalomyelitis charakteristisch ist.

Bei den Hirnerkrankungen nach Pockenimpfung handelt es sich um Prozesse mit ausgesprochen diskontinuierlicher Ausbreitung. Im Wesentlichen sind die Herde saumartig um kleine und mittlere Venen des nervösen Gewebes angeordnet. Auf dem Frontalschnitt erscheinen sie in der Mehrzahl, dem Venenverlauf entsprechend, in länglicher Form. Im Rückenmark sind es die Venen der Vasacorona, deren Verlauf die Herde folgen. Man begegnet den Herden besonders im Hemisphärenmark, im Grau der Stammganglien oder in tieferen Teilen des Hirnstammes. Auch das Rindengrau wird befallen. Saumbildungen am Rückenmark, wie sie Wohlwill beschrieben hat, scheinen öfters vorzukommen. Was die Art der entzündlichen Gewebsreaktion betrifft, ist der gliöse Charakter hervorzuheben. Unter den wuchernden Gliazellen wiederum überwiegen die fettspeichernden Hortegazellen, die deutlich eine Umwandlung im Sinne der Gitterzellbildung erfahren. Schürmann schildert 2 Fälle von Encephalomyelitis nach Pockenimpfung. Die histologischen

Untersuchungen des Zentralnervensystems ergaben dabei folgenden Befund:

Von reaktiven Gliazellwucherungen begleitete Nervenzerfallprozesse in Form von mehr oder weniger kontinuierlichen Säumen an Venen der grauen und weißen Substanz, überwiegend an medullären, seltener an corticalen Venen des Gehirns, an Venen der Vasacorona des gesamten Rückenmarks, unter dem Ependym des dritten und der Seitenventrikel, unter der Pia an Großhirn, Hirnstamm und Rückenmark, Gefäßscheideninfiltrate, z. T. vergesellschaftet mit den venösen Säumen, Fettkörnchenzellen in der Adventitia der Venen, adventitielles Oedem. An besonders starken Mänteln um Venen des Hirnstamms und der inneren Kapsel regressive Veränderungen der gewucherten Gliazellen. Herdförmige Vermehrung der großen meningealen Zellen mit spärlichen Fettkörnchenzellen. Die Gefäßscheideninfiltrate lassen den vorliegenden Prozeß unter dem Begriff der Entzündung, den Fall als Encephalomyelitis klassifizieren. Die in Holland beobachteten Fälle von Encephalomyelitis postvaccinalis bis zum 1. Januar 1929 ergaben unter 138 Kindern 43 Todesfälle. Die histo-patholologischen Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß kein Gewebe des Zentralnervensystems völlig frei von Entzündungserscheinungen bleibt. Am stärksten war die weiße Substanz befallen, wobei das Zugrundegehen der Markscheiden um die Gefäße charakteristisch ist. Der Vergleich der hier untersuchten Fälle mit denen, die im Anschluß an Masern aufgetreten sind, führt zu dem Ergebnis, daß die nach der Vaccination beobachtete Encephalomyelitis keine besondere Form darstellt. Das Bild ist hinsichtlich der Lokalisation das gleiche und auch der Weg, von dem aus das schädigende Agens einwirkt, ist in beiden Fällen das Blut und der Liquor.

Bei der Scharlachencephalomyelitis findet sich meist nur eine mehr oder weniger ausgesprochene diffuse Hirnschädigung degenerativer Art wie bei anderen Infektionskrankheiten. Die Ganglienzellveränderungen sind nicht

so ausgeprägt. Am häufigsten ist besonders in der Rinde eine einfache Tigrolyse oder die akute Zellerkrankung, begleitet von entsprechenden progressiven Gliareaktionen. Oesterlin sah im Kleinhirn das Gliastrauchwerk. Verhältnismäßig oft tritt vor allem durch die beim Scharlach häufigen pneumonischen Prozesse eine Hirnpurpura auf. Weingarten sah beim Scharlach in der Rinde toxische Nekrosen, in denen es zu einer sekundären Verkalkung gekommen war. Grassi erwähnt Nekroseherde der nervösen Substanz, die rein toxischer Herkunft sind, außerdem perivasculäre Nekrose des Hirngewebes, die an umschriebenen Stellen nachweisbar ist.

An klinischen Erscheinungen der genannten Erkrankungen sind folgende Fälle geschildert. Aus einem Bericht von Moore und Cordock über Encephalomyelitis als Komplikation von Masern entnehme ich:

Ein 8 jähriger Junge erkrankte nach zunächst völlig normalem Verlauf der Masern unter Delirien und tiefer Benommenheit. Es bestanden tonische Spasmen in Gesicht, Rumpf und Extremitäten, außerdem incontinentia urinae et faecium. Die stürmisch verlaufende Krankheit führte in 48 Stunden ad exitum. Koszler beschreibt einen Fall, der klinisch die Erscheinungen einer Facialisparese und zunehmender cerebraler Ataxie aufwies. Die Ausheilung erfolgte in diesem Falle nach etwa 3 Monaten. Lust hatte zwei Fälle mit schweren cerebralen Störungen, bei denen der eine das Bild einer Encephalitis mit vorwiegender Beteiligung der Rinde und des Pyramidensystems, der andere das Bild einer Encephalitis mit Beteiligung der grauen Vorderhörner des Rückenmarks zeigte. Weitere klinische Beobachtungen sind leider nicht geschildert.

Ueber die klinischen Symptome der Encephalomyelitis nach Pockenimpfung schreiben auch nur Coyle und Hurst ausführlich. Ein 4 jähriges, nach Pneumonie rekonvalescentes Kind erkrankte am 13. Tage nach der wegen eines aufgenommenen Blatternfalles notwendig gewordenen Impfung unter Excitation, Fieber, Gliederschmerzen, später Bettnässen, Schlafsucht. Dazu kam Speichel-

fluß, rechtsseitige Ptosis, Nackensteifigkeit, Zuckungen im linken Mundwinkel, rechtsseitige Hemiparese, träger Abdominalreflex, positiver Kernig, leichte Albuminurie, unter Verschlechterung des Gesamtbildes Exitus. Bentivoglio beobachtete 3 Fälle in Rom, bei dem einen handelte es sich um ein 16 Monate altes, vor 8 Tagen geimpftes Kind, das das Bild einer diffusen Encephalitis mit Beteiligung des Facialis der einen und der Extremitäten der anderen Seite bot. In den beiden anderen Fällen handelte es sich um typische Poliomyelitis bei einem 11 Monate alten Kind, 8 Tage nach der Impfung —, bei einem 14 Monate alten Kinde 13 Tage post vaccinationem auftretend. Knoepfelmacher und Reiter berichten auch kurz 2 Fälle; bei dem ersten zeigten sich typische cerebrale Störungen mit Meningitis serosa einhergehend und cerebrale Lähmungen. Bei dem zweiten trat eine Querschnittsmyelitis ein. Jurinac erwähnt kurz einen tödlichen Fall von cerebraler Erkrankung nach Pockenimpfung mit den klinischen Erscheinungen der Bewußtlosigkeit, des Trismus und der Nackenstarre.

Ferrand, Schaeffer und Martin schildern eingehend die klinischen Merkmale einer subakuten, frühzeitigen Encephalomyelitis bei Scharlach. Bei einem 6 jährigen Knaben stellen sich im Verlauf eines leichten Scharlachs ohne Nephritis schwere meningo-encephalitische Erscheinungen in 2 Attacken ein. Zunächst am 4. Tage nach der Eruption mit hohem Fieber starke Benommenheit, Prostration, Kernig, Nackensteifigkeit, Lichtscheu, Leukocytose mit Polynukleose des keimfreien Lumbalpunktates. Am 5. Tage vorübergehende Besserung, dann plötzlicher Anstieg der Temperatur, der Benommenheit, Eintreten einer schlappen Paraplegie mit Babinsky ohne sensible Störung, Blasenlähmung. Nach 2 Tagen rechtsseitiger Jackson, dann allmähliche Besserung. In $1^1/_2$ Monaten völlige Heilung. Boenheim sah einen Fall, der als Hauptsymptome der cerebralen Erkrankung Ataxie u. Pyramidenzeichen zeigte. Schilder erwähnt ebenfalls einen Fall mit Ataxie. Dubois berichtet über ein 8 jähriges Kind mit

cerebellaren Erscheinungen. Neben den Gangstörungen bestanden Nystagmus, ferner Athetose, auch des rechten Armes, positiver Babinsky rechts.

In ätiologischer Beziehung ist man über die Encephalomyelitiden nach Masern, Pockenimpfung und Scharlach noch sehr auf Hypothesen angewiesen, zumal ja der Erreger der Grundkrankheit noch nicht bekannt ist. Man nimmt an, daß es sich bei Masern und Scharlach ebenfalls um ein ultravisibles, filtrierbares Virus handelt wie bei dem Pockenvirus. Die Ansichten sind aber noch stark von einander abweichend. Lust behauptet z. B., daß gegen die von der Mehrzahl der Autoren vertretene Annahme einer spezifischen Maserntoxinwirkung bei den „cerebralen" Masern die Vielseitigkeit der Krankheitsbilder spricht, ferner das Fehlen sonstiger toxischer Erscheinungen bei diesen meist leichten Masernfällen, das Auftreten der cerebralen Störungen meist nach beginnender Rekonvalescenz und die Häufung ähnlicher Störungen auch nach anderen Infektionskrankheiten namentlich in den letzten Jahren. Größere Wahrscheinlichkeit hat daher die Vermutung, daß durch die Parallergie, die Umstimmung des Organismus durch den primären Infekt, nur die Wege für ein anderes neurotropes Virus geebnet werden. Für eine besondere Affinität des Maserntoxins zum Nervensystem fehlen noch sichere Beweise. Ferraro und Scheffer dagegen glauben an eine toxische Genese bei verschiedenartigem Virus. Schapiro äußert sich dahin, daß die Pathogenese der Masernencephalitis bis heute nur die Aufstellung von Hypothesen gestattet. Man kann das Masernvirus selbst als Ursache der Encephalitis auffassen. Andere Autoren glauben, daß es anderen Erkrankungen nur den Boden bereitet. Für die Annahme einer allergischen Umstimmung durch die Masern und Entstehung der cerebralen Prozesse bei anergischer Gewebsreaktion sprechen die sehr diffusen Veränderungen im Cerebrum. Lust meint, daß die cerebralen Erscheinungen wahrscheinlich nicht auf spezifischer Toxinwirkung, sondern auf sekundärer Infektion mit einem noch undefinierbaren Virus

beruhen, für deren Zustandekommen die Annahme einer Umstimmung des Organismus durch die primären Infekte, einer Parallergie nach Moro, neue Möglichkeiten der Erklärung schafft.

Ueber die Aetiologie der Encephalomyelitis postvaccinalis berichtet Bastiaanse. Er schreibt, daß es nicht gelungen ist, ein Virus zu züchten weder aus der Cerebrospinalflüssigkeit noch aus dem Gehirn von Kindern, die nach Kuhpockenimpfung encephalitische Erscheinungen gezeigt hatten. Die Ursache der postvaccinalen Encephalitis konnte nicht aufgedeckt werden. Die Ursache ist wahrscheinlich ein Ultravirus. Eine etwas befriedigende Erklärung erhält man, wenn man annimmt, daß die Encephalitis postvaccinalis verursacht wird durch ein Virus, das im Augenblick der Impfung schon im latenten Zustand im Körper anwesend ist und durch den Vaccineprozeß zum Ausbruch kommt. Netter meint die postvaccinale Encephalitis könnte entweder auf eine neurotrope Natur des Virus oder auf ein hyperaktives Virus bezogen werden. Bastiaanse hält dem entgegen, es sei keineswegs bewiesen, daß Vaccine neurotrop werden kann, ein neurotropes Virus lasse sich bei Encephalitis postvaccinalis oder an solchen Kranken nicht nachweisen. Erwiesen scheine, daß nichtpathogene Keime durch besondere Umstände pathogen werden können. Zusammenfassend stellt er fest, daß eine Vaccineencephalitis sehr unwahrscheinlich ist. Möglicherweise seien gleichzeitig 2 Faktoren wirksam, eine örtliche latente Infektion und eine latente Infektion der Kälber durch ein in Verbindung mit der Vaccine für den Menschen pathogenes Virus. Levaditi ist sogar der festen Ansicht, daß die postvaccinale Encephalitis von einem vom Vaccinevirus verschiedenen Virus erzeugt wird.

Für die postscarlatinöse Encephalitis nimmt Boegert an, daß es in der Periode der Hyperallergie oder Anaphylaxie zu der Gehirnaffektion kommt, was er sich wahrscheinlich genau so erklärt wie Lust bei Masern, nämlich

durch Aktivierung eines unbekannten Virus infolge des primären Infektes.

Bei der Diphtherie ist die Frage der Aetiologie insofern eine andere, als hier der Erreger der Grundkrankheit genau bekannt ist. Man nimmt ja als Kliniker oder Pathologe zunächst als Ursache einer Encephalitis bzw. Encephalomyelitis lebende Infektionserreger an, denn tatsächlich sind in vielen Fällen die Mikroorganismen für die entzündlichen Veränderungen verantwortlich zu machen, es sei nur an den Nachweis der Spirochaeta pallida in paralytischen Gehirnen erinnert oder an den der Tuberkelbacillen bei Gehirntuberkulose. Obwohl es im Tierexperiment noch kaum gelang durch paraneurale Applikation der Infektionserreger einen Uebertritt derselben ins Zentralorgan des Nervensystems festzustellen, glaubt Wohlwill, daß in der menschlichen Pathologie, wo ja solche nachgewiesen sind, in der Hauptsache Zirkulationsstörungen die Ursache sind, durch welche die Blutgehirnschranke verändert wird und so ein Uebertritt der Erreger zu erklären ist. Solche Zirkulationsstörungen können, wie Catola im Tierexperiment festgestellt hat, durch die Bakterien selbst hervorgerufen werden, wenn sie zu großen Haufen als Embolus eine kleine Hirnaterie beeinflußen. Bei der Diphtherie konnten aber bis heute im Gehirn keine Diphtheriebacillen nachgewiesen werden. Man muß hier an die Wirkung der Toxine denken. Es sei nur an Encephalitisfälle nach Blei-Phosphor-Salvarsanvergiftung erinnert, wo ja toxischer Einfluß allein die Ursache sein kann. Im Falle der Diphterie ist die Frage der toxischen Schädigung des Zentralnervensystems insofern noch ziemlich ungeklärt, als meist nur von der des peripheren Nervensystems die Rede ist, obwohl es doch gewöhnlich bei Diphtherie zu einer solchen des ganzen Nervensystems kommt. Deshalb herrschen über den cerebralen Einfluß des Diphtherietoxins noch große Meinungsverschiedenheiten. Friedmann gibt wohl eine spezifische Wirkung des Diphterietoxins zu, er glaubt jedoch, daß die akute Vergiftung bis dahin keine Merkmale zeigt, die auf eine Be-

teiligung des Zentralnervensystems schließen läßt. Als Beweis führt er an, daß die motorischen Lähmungen ja erst in der Rekonvalescenz, frühestens am Ende der ersten Woche, meist nicht vor Anfang der dritten Woche und noch später auftreten. Die histologischen Veränderungen sind vor allem in den peripheren Nerven zu erkennen und zwar scholliger Zerfall der Markscheiden, Degeneration der Nervenfasern und interstitielle Veränderungen am Bindegewebsgefäßapparat. Veränderungen im Zentralnervensystem hält er für weniger erwiesen, vor allem ob sie direkt toxischen Ursprungs sind. Oppenheimer ist der Ansicht, daß es sich bei der postdiphterischen Lähmung vor allem um eine toxische Polyneuritis handelt. Auch er äußert sich in Bezug auf die cerebrale Wirkung des Diphtherietoxins, indem er indirekt auf Grund des vermehrten Zucker und Eiweißgehaltes des Liquors auf eine Mitbeteiligung des Zentralnervensystems schließt. Meyer dagegen erklärt schon ganz entschieden, daß diese Frage im bejahenden Sinne zu entscheiden ist, worauf nach Baginsky die Ausfälle im Gebiete der Hirnnerven und die Ausdehnung der Lähmungen hindeuten. Aehnlich wie Friedmann äußert sich Mendel zur Pathogenese der postdiphtherischen Lähmung. Er nimmt ebenfalls an, daß es zunächst nur die feinsten intramuskulären Nervenendigungen schädigt, die am empfindlichsten zu sein scheinen. Im Anschluß daran entwickelt sich dann eine zentripetale Degeneration, die im Verlauf von längerer Zeit fortschreiten kann und schließlich eine gewisse Schädigung auf das Zentralnervensystem ausübt. Bemerkenswert im Hinblick auf diese Annahme der Toxinwirkung scheinen mir folgende tierexperimentellen Ergebnisse. Rhigetti spritzte 14 Hunden Diphtherietoxin unter die Dura ohne das Zentralorgan zu verletzen. Er fand Gliawucherungen und Gefäßinfiltration, die er als direkte Reaktion auf den Reiz des Toxins auffaßt. Es handelt sich in diesem Falle also um eine endoneurale Wirkung, die ja Mendel auch annimmt, denn es gelang noch nie paraneural, also auf dem Blutweg, ähnliche Reaktionen auszulösen, was auf

die Blutgehirnschranke zurückzuführen ist. Daß das Diphtherietoxin tatsächlich cerebrale Veränderungen hervorruft, auch im Sinne einer Encephalitis, beweist das Tierexperiment von Bielschowsky, der bei Kaninchen, die mit Diphtherietoxin vergiftet worden waren, in den Meningen, in der Hirnsubstanz, besonders in der Rinde vereinzelt pralle Füllung von Gefäßen, ringsum Anhäufung von Rundzellen fand, manchmal so hochgradig, daß meningitische und encephalitische Herde entstanden. Globus liefert einen weiteren Beitrag zur Frage der cerebralen Schädigung bei einem Fall von Vaginaldiphtherie, dem ein choreatisches Krankheitsbild folgte. Er fand neben Blutungen und Oedemen, Fibroblastensprossung, Lymphocyteninfiltraten in den Meningen und Haemorrhagien im Thalamus, einen schweren Striatumprozeß mit hochgradiger Verfettung der großen und kleinen Striatumzellen und Gliawucherung. Runge beschreibt einen ähnlichen Fall, den er in seiner Klinik beobachtete. Dort soll ein $2^1/_2$ jähriges Kind den ersten Schub einer Chorea minor im Anschluß an eine Diphtherie bekommen haben. Diese Beobachtungen sind insofern von besonderem Interesse, weil Lewy bei Mäusen durch Diphtherietoxin choreaähnliche Hyperkinesen erzeugen konnte. Histologisch fanden sich vor allem Veränderungen in den kleinen neostriären Ganglienzellen, sehr häufig im zentralen Thalamuskern und in einer Anzahl von Fällen in den großen Zellen der hypothalamischen Regionen. Kostyal nimmt ebenfalls Stellung zur Frage der postdiphtherischen Nervenschädigung. Er glaubt, daß ein Teil der Erkrankungen auf Zirkulationsstörungen im Zentralnervensystem beruht, die durch Blutungen aus den durch das Diphtherietoxin geschädigten Gefäßen zustande gekommen sind. Solche anatomischen Veränderungen führen dann zu cerebralen Symptomen in Form von Hemiplegien. Ueber diese berichten viele Verfasser, auch Baginsky und neuerdings Mühlenkamp, letzterer beobachtete auch eine echte Chorea. Obwohl Kostyal mit Recht behauptet, daß die postdiphtherischen Erkrankungen in der Hauptsache in peripheren

Neuritiden bestehen, warnt er doch vor dem voreiligen Schluß, sie als Neuritiden schlechthin zu bezeichnen. Es haben ja viele Verfasser nachgewiesen, daß die neuritischen Prozesse entlang der Nervenwurzel auch auf das Rückenmark und das verlängerte Mark übergreifen. Kostyal berichtet selbst, daß er gar nicht so selten myelitische Herde im Rückenmark und im verlängerten Mark angetroffen habe, welche sich auch im Gebiet der spinalen und bulbären Kerne fanden. Er stellte ebenfalls Veränderungen des Liquors fest, auf Grund deren er auf eine Mitbeteiligung des Zentralnervensystems schließt. Bei einer von Jakob und Trömmer beobachteten epidiphtherischen Lähmung waren in der Medulla intensive, herdförmige, entzündliche Veränderungen vorhanden mit lymphocytärer und plasmacellulärer Infiltration, Gefäßsprossung, Blutungen, retrograder Zellerkrankung und Gliawucherung. Der Prozeß scheint nach Weimann überhaupt eine gewisse Vorliebe für die Medulla oblongata zu haben. Die Annahme einer postdiphtherischen, cerebralen Schädigung festigt sich weiterhin durch den Bericht von Da Rocha, der einen Fall von Erweichung des Putamen aus diphtherischer Ursache mitteilt. Schließlich erwähnt Celentano noch eine postdiptherische Hemiplegie mit nachfolgender Bulbärlähmung, wobei er als Ursache der hemiplegischen Erscheinungen Embolie in der inneren Kapsel annimmt und eine direkte diphtherische Giftwirkung auf die bulbären Zentren. Die Annahme einer cerebralen Wirkung des Diphtherietoxins scheint sich also auch in der menschlichen Pathologie zu bestätigen, sodaß das Problem der Encephalitis bzw. der Encephalomyelitis nach Diphtherie mit Recht zur Diskussion steht, zumal ja bei Masern und Scharlach schon Encephalomyelitiden beobachtet wurden. Nach der früher geschilderten Definition der Encephalitis, ist die nach Scharlach wohl unter die haemorrhagische Form zu rechnen, für die ja die Hirnpurpura charakteristisch ist. Die haemorrhagische Encephalitis ist aber eine Pseudoencephalitis, denn ihr fehlt das wichtigste Merkmal der entzündlichen Reaktion, die zellige Infiltration. Es ist

also nach der Definition von Spatz keine echte „itis“. Im Gegensatz dazu sind die Encephalitiden nach Masern und Pockenimpfung zu den echt-entzündlichen zu rechnen. Obwohl gerade bei Infektionskrankheiten die Hirnpurpura öfters und in Verbindung mit einer echten Entzündung zur Beobachtung kommt, ja, daß sie neben der Hirnschwellung und Hyperaemie den einzigen makroskopischen Befund bei Encephalitiden darstellt, rechnet Spatz die Hirnpurpura nicht zu den encephalitischen Reaktionen, sagt aber, daß sie genau wie eine Nekrose circumscripter Art wichtige Komplikationen der entzündlichen Reaktion bei Encephalitis darstellt. Auch Herxheimer erklärt, daß es sich bei den Ringblutungen, die zum Teil als haemorrhagische Encephalitis bezeichnet werden, um keine eigentliche Entzündung handelt, wohl aber können die Blutungen Teilerscheinung einer Entzündung sein. Hier möchte ich einige Beispiele von Encephalitis nach Diphtherie einfügen, die das eben Gesagte bestätigen. Deicher führt einen Fall nach Diphtherie an, der intra vitam den Eindruck einer Encephalitis gemacht hat. Die Sektion ergab dabei sehr vermehrte Blutpunkte in der Gehirnsubstanz. Diese lassen sich aber nur durch eine Hyperaemie infolge eines entzündlichen Prozesses erklären, denn die Entzündung des Gehirns zeigt sich ja einerseits durch Veränderung des Gefäßapparates an. Letztere bewirkt eine Druckerhöhung im Schädelinnern, die ihrerseits eine Stauung der Venen hervorruft, woraus sich die vermehrten Blutpunkte erklären. Meyer berichtet über ähnliche pathologische Befunde, die auf eine Encephalitis schließen lassen, er fand ebenfalls nach Diphtherie im Gehirn venöse Hyperämie der Meningen, capilläre Haemorrhagien und Veränderungen im Kerngebiet der Hirnnerven.

Leider sind die pathologisch-histologischen Befunde sehr spärlich verzeichnet. Nur Jakubowicz berichtet noch über die Untersuchungen an 15 Fällen von Scharlach und Diphtherie. Er fand perivasculäre Infiltrate im Nucleus dentatus, Gliastrauchwerkbildung ebendort, schwere Ganglienzellveränderungen, in manchen Zellen abnorm

feinkörnige Granula im Protoplasma und subpiale Blutungen. — Es liegen aber mehrere klinische Beobachtungen vor, die die Annahme einer cerebralen Wirkung des Diphtherietoxins im Sinne einer Encephalitis bestätigen. Glanzmann und Salund schildern folgenden Fall: Gaumensegellähmung 14 Tage nach leichter Diphtherie, periphere Lähmung des linken Facialis und Abducens. 4 Tage später meningeale Reizerscheinungen, Somnolenz leichte Krämpfe, etwas blutiger Liquor, Exitus. Als Sektionsbefund geben sie eine haemorrhagische Encephalititis an, bedauerlicherweise aber keine pathologisch-histologischen Befunde. Rupilius meldet aus der Grazer Klinik ebenfalls einen Fall von Encephalitis nach Diphtherie und Mühlenkamp beobachtete unter cerebralen Komplikationen nach Diphtherie auch ein encephalitisches Krankheitsbild. Der folgende Fall von Worster-Drought und Hill schildert das Bild einer cerebralen Ataxie nach Diphtherie. Bei einem 15jährigen Mädchen bestand seit einer im vierten Lebensjahr durchgemachten Rachendiphtherie, der ein vieldeutiges nervöses Krankheitsbild folgte, Strabismus, Nystagmus, Dysarthrie, Grimassieren, Hypertonie der Extremitäten, Intensionszittern und allgemeine Ataxie. Die Verfasser vermuten pathogenetisch ein angeborenes Aneurysma, das während der Diphtherie platzte, diffuse Encephalitis, Embolie oder Thrombose. Der Verdacht auf eine Encephalitis wird bestärkt durch den Strabismus und vor allem den Nystagmus. Letzterer spricht für eine Lokalisation des toxischen Prozesses in den caudalen Teilen des Gehirns, in diesem Falle auf ein Mitbefallensein des Kerns des Vestibularis, dessen zentrale Wurzel im Bereich des Bodens der Rautengrube liegt. Die Schädigung des Vestibularis gehört ja zu den Bulbärsymptomen der Encephalitis, sodaß man hier wohl mit gutem Recht eine diffuse Encephalitis annehmen darf. Unter seltenen nervösen Erscheinungen nach Diphtherie berichten Aquiles und Marque 6 Fälle von Encephalitis mit choreiformen Bewegungen, Gaumensegellähmung und Facialislähmung. Einen weiteren Beitrag zur diphtherischen

Encephalitis liefert Campailla. Er beobachtete einen Fall mit folgenden klinischen Symptomen: Abnahme der Sehschärfe, Doppeltsehen, Lähmung des linken Facialis und Hypoglossus zentralen Typs, Babinsky nicht konstant, nicht typisch rechts. Bei der Untersuchung ergab sich ferner ein positiver Romberg sowie erhebliche Ataxie, Andeutung von Adiadochokinese und Akkomodationslähmung. Die Veränderungen der Hirnzentren sind also in diesem Falle außer Frage, zumal ja noch Kleinhirn und Pyramidensymptome bestanden. Brehme berichtet über ein 11-jähriges Mädchen, das vor einem Jahr nach einer Diphtherie zunächst mit einer schlaffen sodann aber spastischen Lähmung der linken Körperhälfte erkrankte, die heute zu Atrophien, Spasmen und Kontrakturen geführt hat. Er kommt an Hand der klinischen Symptome ebenfalls zu der Diagnose postdiphtherische Encephalitis. Als weiteren Beweis für die Annahme einer postdiphtherischen Encephalitis möchte ich einen Fall aus der hiesigen Kinderklinik anführen, dessen Genese allerdings nicht ganz geklärt ist. Es handelt sich um einen Fall von Encephalomyelitis disseminata. Die Krankengeschichte wurde mir von der Kinderklinik in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt und ich entnehme daraus folgendes:

Vor 3 Wochen Schnupfen und anschließend Schwellung der Halsdrüsen mit 40 Grad Fieber, die noch zunahm, als der Schnupfen schon weg war, dauerte ungefähr 14 Tage. Vor 5 Tagen merkte der Vater, daß das rechte Ohr läuft, seit 2 Tagen versagte die Stimme plötzlich, das Kind war tonlos; ißt jetzt sehr schlecht. Gestern Abend wurde das Kind sehr unruhig. Deshalb in die Ohrenklinik gebracht, von dort überwiesen mit dem Bescheid, daß es sich um einen akuten Infekt der oberen Luftwege handelt mit Laryngitis und Otitis media. Für eine Komplikation der Otitis kein Anhalt. Kehlkopfschleimhaut gerötet, ohne Beläge, keine Stenose.

Status praesens:

Blasser Knabe, schlechter Turgor, schlaff, nicht in der Lage zu sitzen, heisere, aber nicht nasale Stimme.

Rechtes Ohr läuft. Kein Exanthem. Bohnengroße Drüsen am Kieferwinkel, in der Axilla und Inguinalgegend.

Puls kräftig, Herztöne rein und regelmäßig, normale Herzgrenzen, deutlicher Kapillarpuls.

Rauhes Atmen, bronchitisches Reibegeräusch über der ganzen Lunge. Rechts unten hinten leichte Dämpfung.

Leib weich, Milz o/B, Leber o/B.

Beine werden bewegt, keine Atrophie. Völliges Fehlen der Patellarsehnen und Achillessehnenreflexe beiderseits. Bauchdecken und Cremasterreflexe vorhanden.

Diagnose: Postdiphtherische Lähmung? Poliomyelitis.

Krankheitsverlauf:

25. April: Moro negativ, Rachenabstrich Di negativ, RR 120 : 85, das Kind ist sehr blaß.

27. April: Pirquet negativ, RR 115 : 80, Lungen frei.

28. April: Das Kind ist auffallend schlaff. Parese beider Arme, fallen schlaff herunter, wenn man sie hoch hebt. Bauchdeckenreflexe sind nur angedeutet vorhanden. Die Eiterung des Ohres ist nicht auf den Knochen übergegangen. Lumbalpunktion: starke Drucksteigerung, Spinngewebsgerinnsel, starker Pandy und ein leicht positiver Nonne-Appelt. Am 29. trat dann eine geringe Anisokorie auf, sodaß man einen encephalomyelitischen Herd annehmen mußte. Pupille weiter. Die Adynamie scheint zuzunehmen. Die Nahrungsaufnahme wird schlechter. Geringe Nackensteifigkeit. Kein Kernig.

1. Mai: In der Morgenstunde plötzliche Verschlechterung der Atmung bei gutem Puls. Bild der Landry'schen Paralyse. Lobelin und Sauerstoff erfolglos, Exitus.

Die Sektion: (Sektionsprotokoll Nr. 298/36, Obducent Dr. Velten) ergab folgendes:

Leiche eines 2 Jahre alten männlichen Kindes in ziemlich gutem Ernährungs- und Erhaltungszustand. Unterhautfettgewebe der Norm entsprechend ausgebildet. Keine Oedeme, keine Exantheme, in den abhängigen Partien bläuliche, flächenhafte Leichenflecke. Zeichen des Todes.

Kopfsektion: Es wird nach der Herausnahme des

Gehirns die Sektionsmethode nach Gräff gewählt. Das Hirn zeigt die Dura nur schwer abziehbar. Sie ist nur unter Mitnahme der Kalotte zu lösen. Längsblutleiter enthält flüssiges Blut. Die Basis zeigt keine Veränderungen. Die Piamater ist in den Teilen der Convexitäten beiderseits etwas weißlich milchig beschaffen. Die Venen sind stark mit Blut gefüllt. Sonst kein Befund am Gehirn. Das Rückenmark wird mit den Spinalganglien herausgenommen. Auch hier makroskopisch kein Befund.

Brustsektion: Die Halsorgane zeigen die Tonsillen etwas vergrößert, aber oberflächlich ohne besonderen Befund. Der Rachenring ist etwas gerötet, die Lymphknoten etwas vergrößert und geschwollen. Die Rachendachtonsille ist stark gerötet. Sonst o/B. Schilddrüse, Oesophagus und Trachea o/B.

Herzsektion: Am Herzen nichts besonderes. Kräftige Herzmuskulatur ohne Mißbildungen. Herzmuskelfleisch läßt keine Veränderungen erkennen. Klappen o/B. Gefäße zart.

Lungen: Frei beweglich, keine Flüssigkeitsansammlung im Thoraxraum. Bronchien enthalten zähflüssigen, gelblichen Schleim. Die Randpartien des rechten Oberlappens lassen eine bräunlich-rötliche Farbe erkennen, auch ist die Konsistenz vermehrt, die Schnittfläche körnelig. Die übrigen Lungenteile sind rosarot und gut lufthaltig. Lymphknoten o/B.

Bauchsektion: Milz vergrößert, Konsistenz weich, Kapsel gespannt. Trabekelzeichnung zu erkennen. Farbe der Pulpa violettrötlichbraun.

An den übrigen Bauchorganen kein abnormer Befund, in der Gallenblase befindet sich wenig weiße Galle.

Genitaltraktus o/B.

Darmtraktus o/B.

Gehirn und Rückenmark zunächst in toto in Formol fixiert.

Vorläufige Diagnose: Beginnende Bronchopneumonie im rechten Oberlappen. Weiche Milzschwellung, Rötung

und Schwellung des lymphatischen Rachenringes. Tonsillitis pharyngea.

Nach Härtung in Formol wurde die weitere Sektion des Gehirns und Rückenmarks vorgenommen. An den Rückenmarkshäuten nichts besonderes. Querschnitte durch das Rückenmark zeigen eine deutliche Zeichnung der grauen und weißen Substanz. Keine besondere Hyperämie festzustellen. Am Hirn ist auf Durchschnitten eine Hyperämie der weißen Substanz, teilweise auch der grauen deutlich. Vor allem sind im Mittelhirn ein Oedem und eine Hyperämie festzustellen.

Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns, bei der Teile der Großhirnrinde, des Markweißes, aus der Wand der Kammern des Mittelhirns und des Hals- und Brustmarkes untersucht wurden, ergab folgendes:

Die Großhirnrinde war frei von krankhaften Veränderungen. Im Markweiß, im Mittelhirn fanden sich schwere Ganglienzellveränderungen bis zum vollkommenen Schwund und Ersatz der zugrundegegangenen Ganglienzellen durch Fasergliabildung, unter Entwicklung von Gliasternen und Knötchen. Im Rückenmark waren die Entartungen vor allem im Gebiet der großen motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner vorhanden. Gefäßveränderungen fehlten. Es handelt sich um eine disseminierte Encephalomyelitis.

In der Genese der Encephalomyelitis erwähnt Strauß nun auch die Diphtherie. In dem vorliegenden Fall handelt es sich wohl um eine latent verlaufene Nasendiphtherie. Für diese Annahme sprechen einmal der Schnupfen und die dabei auftretende Schwellung der Halsdrüsen und dann die charakteristischen Zeichen einer postdiphtherischen Lähmung. Gerade bei Nasendiphtherie ist oft nur ein hartnäckiger Schnupfen zu beobachten, namentlich im Säuglingsalter, der aber meist nicht im Sinne einer Diphtherie gewertet wird. Zunächst wurde ja auch die Diagnose postdiphtherische Lähmung gestellt, wie nun aber die Liquoruntersuchung pathologische Befunde ergab, wurde diese Annahme einfach fallen gelassen, wohl nicht abso-

lut zu Recht, denn Oppenheimer und Kostyal schlossen ja gerade an Hand von solchen Liquorbefunden nach Diphtherie auf eine Mitbeteiligung des Zentralnervensystems. In dem geschilderten Falle kann man also rückschließend, unterstützt durch die klinischen Erscheinungen eine latent verlaufene Nasendiphtherie annehmen; diese Behauptung bestätigt in gewisser Beziehung auch der Sektionsbefund der Halsorgane, der doch einen etwas geröteten Rachenring, vergrößerte, und geschwollene Lymphknoten, eine stark gerötete Rachentonsille ergab. Diese Befunde sprechen wohl für eine latent verlaufene diphtherische Affektion, die dann zu der cerebralen Komplikation einer Encephalomyelitis führte. Bemerkenswert an diesem Falle ist die Tatsache, daß sich bei den postdiphtherischen Lähmungen eine Parallelität mit den Beobachtungen von Deicher ergibt, der oft beobachtete, daß die Achilles- und Patellarsehnenreflexe schon vor der völligen Ausbildung der Parese nicht mehr auslösbar waren, was auch in diesem Falle zutraf. Mögen diese Beobachtungen Anlaß sein, in ähnlichen Fällen die Möglichkeit einer cerebralen Schädigung in Erwähnung zu ziehen, denn die Tatsache einer bis heute nur zu wenig beachteten cerebralen Wirkung des Diphtherietoxins im Sinne einer Encephalitis bzw. Encephalomyelitis läßt sich wohl nicht mehr leugnen.

Am Schluß der Arbeit möchte ich nicht versäumen meinem verehrten Referenten Herrn Prof. Dr. Schminke für die freundliche Ueberlassung sowie die wertvollen Hinweise zur Behandlung des Themas zu danken. Ebenso danke ich an dieser Stelle Herrn Prosektor Dr. Velten für seine Ratschläge und sein freundliches Entgegenkommen bei der Bearbeitung der notwendigen Literatur.

Literaturverzeichnis.

1. Baginsky: Handbuch der inneren Medizin, Infektionskrankheiten, Seite 524.
2. Bastiaanse: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 25, 1931, Seite 846.
3. Bastiaanse: Zentralblatt für die gesamte Kinderheikunde, 20, 1927, Seite 463.
4. Bentivoglio: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 28. 1934, Seite 625.
5. Bielschowsky: Neurologisches Zentralblatt 19, Seite 638.
6. Boenheim: Handbuch der Infektionskrankheiten 1934.
7. Bogaert: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 27, 1933, Seite 539.
8. Campailla: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 29, 1934, Seite 621.
9. Catola: Handbuch der Geisteskrankheiten v. Bumke, Seite 184.
10. Cattaneo: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 27, 1933.
11. Coyle and Hurst: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 24, 1930, Seite 174.
12. Deicher: Deutsche Medizinische Wochenschrift Mai 1927, Seite 875.
13. Dubois: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 30, 1935, Seite 38.
14. Ferraro and Scheffer: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 25, 1931, Seite 491.
15. Friedmann: Handbuch der inneren Medizin, Infektionskrankheiten, Seite 524.
16. Glanzmann: Der Nervenarzt 1935.
17. Globus: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke, S. 111.
18. Grassi: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 30, 1935, Seite 592.
19. Grunfield: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 23, 1930, Seite 717.
20. Jakob: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke, S. 111.
21. Jakubowicz: Klinische Wochenschrift 1932, Seite 1975.
22. Kostyal: Jahrbuch der Kinderheilkunde 1931, Seite 327.
23. Kozler: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 31, 1936, Seite 499.

24. Lewy: Virchows Archiv 238, 1922.
25. Levaditi: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 22, 1929, Seite 656.
26. Longhini: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 28, 1934, Seite 90.
27. Lust: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde: 19, 1926, Seite 903.
28. Marque: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 28, 1934, Seite 307.
29. Mendel: Klinische Wochenschrift 1922 Bd. 2, Seite 2158.
30. Meyer: Handbuch der inneren Medizin, Infektionskrankheiten 1934.
31. Moore and Cordock: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde 30, 1935.
32. Mühlenkamp: Klinische Wochenschrift 1914, Seite 1426.
33. Netter: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 20, 1927, Seite 380.
34. Oesterlin: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke, Seite 111.
35. Reiter und Knöpfelmacher: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde 30, 1935, Seite 38.
36. Righetti: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke, Seite 111.
37. Rocha: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 29, 1934, Seite 671.
38. Runge: Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde B 26, 1926.
39. Rupilius: Zentralblatt für die gesamte innere Medizin 1929, B 69, Seite 623.
40. Schapiro: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 31, 1936, Seite 318.
41. Schaeffer, Ferrand und Martin: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde 30, 1935, Seite 627.
42. Schürmann: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 22, 1929.
43. Schilder: Handbuch der Infektionskrankheiten 1934.
44. Spatz: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke, Seite 166.
45. Spielmeyer: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke, S. 165.
46. Strauß: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten v. Fr. Kraus u. Th. Brugsch.
47. Weimann: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke S. 111.
48. Wohlwill: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke, Seite 187.
49. Weingartner: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bumke S. 111.
50. Worster-Drought: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 21, 1928, Seite 783.

Lebenslauf.

Ich, Eugen Gustav Hauser wurde geboren am 22. 10. 1911 zu Konstanz als Sohn des Postassistenten Eugen Hauser und seiner Ehefrau Anna Maria geb. Glück. Nach Ablegung der Reifeprüfung am 27. 2. 1932 am Gymnasium zu Konstanz studierte ich in Freiburg, Würzburg Königsberg und Heidelberg Medizin. Im Herbst 1937 bestand ich in Heidelberg das medizinische Staatsexamen und promovierte daselbst am 30. 11. 1937 zum Dr. med.